



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SECRETARIA DE SALUD

**EPIDEMIOLOGIA DE LA
ENFERMEDAD DE GAUCHER.
REVISION SISTEMATIZADA**

**INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
AITANA VOIROL GARCÍA

TUTOR:
DR. LUIS CARBAJAL RODRÍGUEZ

ASESOR METODOLÓGICO
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

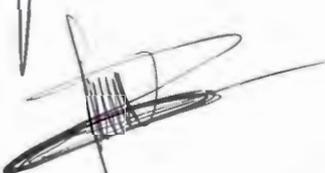
MÉXICO, D.F.

MMVII

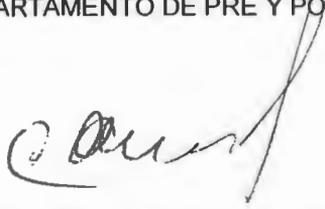
EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER



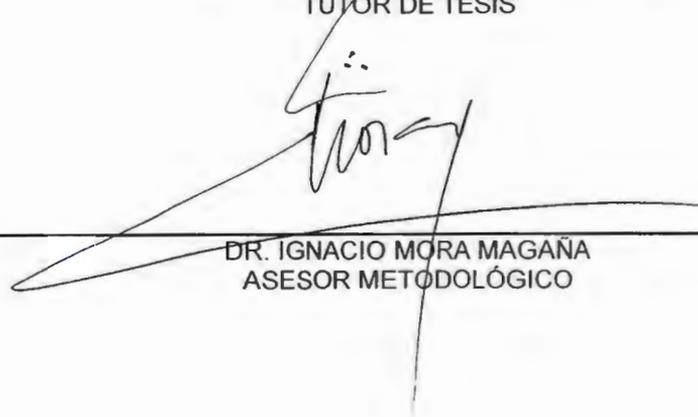
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DR. LUIS CARBAJAL RODRIGUEZ
SUBDIRECTOR DE MEDICINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO AVANZADO EN MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
TUTOR DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE



Título	1
Hoja de firmas	2
Índice	3
Resumen estructurado	4
Antecedentes	6
Material y Método	18
Resultados	20
Discusión	28
Conclusión	31
Características de estudios	32
Bibliografía	37
Cuadros	41

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

REVISIÓN SISTEMATIZADA

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La enfermedad de Gaucher (EG) es un padecimiento lisosomal autosómico recesivo, caracterizada por actividad deficiente de glucocerebrosidasa, ocasionando 3 tipos de enfermedad. **Objetivos:** Describir datos epidemiológicos de esta enfermedad. **Estrategia de búsqueda:** Se realizaron búsquedas en PUBMED, IMBIOMED y SCIELO. **Criterios de selección:** Se incluyeron artículos sin restricción de idioma, ni año de publicación, de diferentes países. **Recopilación de datos:** Las medidas de resultado primarias fueron prevalencia, incidencia, edad, sexo y tipo de enfermedad. Las medidas de resultado secundarias incluyeron manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. **Resultados:** Se encontraron 191 artículos en total, solo fueron útiles 18, el resto se descarto. El número de sujetos estudiados, del total de artículos es 2742 que pertenecen al Registro Gaucher y 1149 reportados en el resto de los estudios. Los 3 artículos que recopilan datos del Registro Gaucher, son los artículos mas relevantes ya que son los únicos que ofrecen datos sobre la población Gaucher a nivel mundial, aunque en estos artículos tampoco se mencionan prevalencias ni incidencias. Ha habido un incremento importante en el número de pacientes: 1028 en 1999, 1698 en el 2000 y 2742 en el 2005, es decir 1714 pacientes más. El país con mas pacientes es Estados Unidos de América, seguido de Europa, resto de América, Medio Oriente y finalmente Asia y Africa. En países como Holanda, Australia y Portugal, la prevalencia es muy similar entre 1 y 1.8 por 100mil habitantes. En Latinoamérica, según el reporte de Giraldo, México es el tercer país con mayor número de pacientes con esta enfermedad, solo superado por Brasil y Argentina. La etnia mas afectada son judios ashkenazi, en segundo lugar los caucásicos no judíos y en tercer lugar los hispanos. El tipo I es el predominante en la mayoría de los estudios incluido. El promedio de edad se observa en gente joven menor de 40 años. La proporción mujer:varón en los

estudios en donde se reporta es muy similar, con un ligero incremento en el sexo femenino.

Conclusiones: La Enfermedad de Gaucher tiene una distribución mundial, conocida de manera parcial por la poca información que se tiene disponible en cuanto a aspectos epidemiológicos. Hacen falta estudios epidemiológicos a profundidad, para conocer realmente la problemática de esta enfermedad a nivel mundial.

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es un padecimiento lisosomal con un patrón de herencia autosómico recesivo; se entiende por enfermedades lisosomales (EL) un grupo heterogéneo de trastornos del lisosoma determinados genéticamente y cuya causa principal de patología es la incapacidad de degradar macromoléculas procedentes del recambio celular por un defecto funcional de distintas enzimas. La EG está caracterizada por una hidrólisis disminuida de glucocerebrósido causada por una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa(GC)(1). El material no degradado es acumulado por los macrófagos tisulares que están especializados en eliminar residuos celulares y esta situación condiciona las manifestaciones clínicas fundamentales de la enfermedad.

La base molecular de la enfermedad la constituyen mutaciones en el gen GBA, situado en el cromosoma 1 (1q21), que codifica la glucocerebrosidasa(2).

La descripción de la EG tiene lugar a finales del siglo XIX, siendo considerada erróneamente como un epiteloma de bazo. En 1882 se describió el primer paciente con un cuadro clínico cuyas características eran las de un tumor de origen esplácnico; en homenaje a esta primera descripción la entidad recibió el nombre del investigador clínico francés Philip Charles Ernest Gaucher(3). Esta impresión inicial sugería que los acúmulos de células grandes que aparecían en el bazo o en la médula ósea correspondían a una proliferación neoplásica probablemente de origen epitelial. Sin embargo a principios del siglo XX se invalida esta hipótesis al reconocerse la incidencia familiar de esta enfermedad. En 1924 se precisó por primera vez que las células de gran tamaño, visualizadas en biopsias o aspirados de médula ósea, almacenaban material glicolípido que parecía corresponder a un esfingolípido, concluyendo que el problema estaba provocado por una alteración en el metabolismo celular.

En 1956 al conocerse que el componente mas importante del tejido cerebral y la médula espinal era un galactocerebrósido, se pensó que la alteración de estas células era debida a una anomalía en el metabolismo de los carbohidratos, hipótesis que posteriormente se rechazó debido a que los pacientes presentaban una prueba de tolerancia a la galactosa normal, induciendo a pensar que el problema estaba en algún componente lipídico(4).

Estudiando cortes histológicos de bazo de pacientes con esta enfermedad y un control con sanos, se demostró que los pacientes enfermos podían incorporar glucocerebrósido y galactocerebrósido, por lo que se dedujo que el defecto no estaba en el proceso anabólico sino en el catabólico (4).

En 1965, Brady y col, identificaron por primera vez la actividad enzimática de B-glucocerebrosidasa en tejidos, glicoproteína compuesta por 497 aminoácidos, en donde observaron ausencia total de esta enzima en pacientes con EG (4).

Posteriormente la línea de investigación se centró en la obtención de la enzima a partir de extractos tisulares, intuyendo que la placenta humana podía ser uno de los tejidos mas ricos en GC, por lo que se dedicaron a obtener, purificar y comercializar con esta enzima, culminando en el año 1991 al publicarse la experiencia de tratamiento con GC en diez pacientes afectados con EG tipo 1. En 1997, se logró establecer la localización del gen GBA en relación a marcadores polimórficos del cromosoma 1 (4).

Actualmente la investigación de las secuencias genéticas alteradas, ha llevado a la identificación de más de 200 diferentes mutaciones originarias del defecto, muchas son muy poco frecuentes y solo se les ha encontrado en uno o dos pacientes, mientras que hay otras que tienen una frecuencia mas elevada, entre ellas se encuentran la mutación N370S, especialmente frecuente en judíos ashkenazi, representando el 70% de los alelos mutados y la L444P, mas

prevalente en población no judía, correspondiendo a las dos mutaciones más frecuentes en la EG (5).

Se han descrito tres tipos de EG:

Tipo I:

Conocida como forma del adulto o no neuropática, es la más frecuente con una prevalencia en la población no judía de 1/60,000 habitantes. En la población judía de origen ashkenazi la incidencia es de 1 caso por 1000 nacimientos (4,6). Se caracteriza por su polimorfismo clínico, tanto en el inicio de las manifestaciones como en la intensidad de las mismas. Un 10% de estos pacientes son asintomáticos y se detectan en el curso de un estudio familiar (4,6).

Los niños afectados por este tipo, generalmente inician sus manifestaciones clínicas después del año de edad y se caracteriza por menor desarrollo estaturoponderal e infantilismo, con retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios (4,6).

Las características clínicas más destacadas traducen en su mayor parte el acúmulo del material glucolipídico no degradado y su almacenamiento en las células del sistema mononuclear macrófago (SMM), por lo que los órganos con mayor cantidad de SMM, serán los más afectados (4,6).

El aumento del volumen esplénico es característico en más del 95% de los pacientes, cuya progresión puede provocar hiperesplenismo, con complicaciones graves derivadas de la trombocitopenia. La aparición de dolor agudo en hipocondrio izquierdo puede ser secundaria a la presencia de infartos esplénicos (4,6).

En el 70-80% de los pacientes se aprecia hepatomegalia; de ellos, el 50% manifiestan disfunción hepática y el 10% hipertensión portal con várices esofágicas, situaciones que pueden favorecer la aparición de síndrome hepatopulmonar(4,6).

El hueso es la segunda estructura mas frecuentemente afectada. El acúmulo celular provoca infiltración de la médula ósea con presencia de células de Gaucher y fibrosis, por lo que en ocasiones resulta difícil realizar aspirado de médula ósea. Lo anterior condiciona pancitopenia. Además, en el 80% de los pacientes, este acúmulo celular produce remodelación ósea anormal, ocasionando deformidad en forma de matraz de Erlenmeyer de forma bilateral y simétrica en fémur distal y tibia proximal. Presentan también adelgazamiento de la cortical y pérdida de trabéculas originando osteopenia generalizada y fracturas patológicas. La necrosis avascular se presenta en un 30-40% en el curso de la enfermedad y afecta principalmente la cabeza femoral, humeral o extremo distal del fémur (7).

También puede existir deficiencia de factores de coagulación K dependientes, en relación con un defecto de síntesis en casos de enfermedad hepática, lo que lleva a la aparición de equimosis y sangrados importantes ante mínimos traumatismos. La anemia es frecuente y su origen esta dada tanto por hiperesplenismo, hemodilución y una menor hematopoyesis por la infiltración medular. La leucopenia también está presente aunque menos frecuente e intensa que las demás citopenias (4,6).

Las alteraciones en proteínas como hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia son secundarias a la disfunción hepática.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, el depósito del material glucolipídico ocasiona hiperpigmentación cutánea, conjuntival y/o en escleras, dando lugar a la aparición de pinguécula (4,6).

El pulmón puede encontrarse afectado, aunque no es frecuente, tanto por repercusión sobre la circulación, provocando hipertensión pulmonar, como por la propia infiltración perivascular, peribronquial y periseptal lo que origina fibrosis intersticial (4,6).

El miocardio puede sufrir hipertrofia de ventrículo derecho y aumento de la presión pulmonar, además pueden presentar calcificación valvular mitro-aórtica, situación que puede condicionar falla cardíaca (4,6).

Tipo II:

Se estima una incidencia de 1 en 200,000 recién nacidos, sin predominio étnico. A diferencia del tipo I, en los tipos II y III se han comprobado múltiples alteraciones cerebrales(8) .

Además de la infiltración ósea y visceral por las células de Gaucher en los 3 tipos de esta enfermedad, los tipos II y III presentan otras manifestaciones clínicas:

La tipo II es conocida como forma neurológica aguda infantil y se caracteriza por un inicio precoz (neonatal o en los primeros meses de vida) así como una evolución rápidamente progresiva, que culmina en la muerte aproximadamente a los 2 años de edad. A los 3 meses generalmente se desarrolla una hepatoesplenomegalia muy llamativa y aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, signos piramidales y afección bulbar con trastornos en la deglución. La fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar ocurre en etapas tempranas, secundario al acúmulo de células de Gaucher en alvéolos y capilares pulmonares. Además, presentan alteraciones en piel con hiperqueratosis,

hiperplasia epidérmica y paraqueratosis con ausencia de la capa granular, que justifica la incompetencia funcional de la barrera cutánea, que en las formas sintomáticas puede adoptar la forma de ictiosis congénita(4,6,8).

Tipo III:

Tiene una prevalencia de 1 en 100,000 habitantes, observando una elevación de la misma en el norte de Suecia. Estos pacientes presentan una gran variabilidad en el inicio de la sintomatología, en la expresión clínica y en la gravedad de las manifestaciones, por lo que en ocasiones esto dificulta la identificación del padecimiento.

Este tipo, se divide en 2 subgrupos en función del predominio de afección visceral o neurológica.

El tipo III-A tiene un debut tardío (infancia o adolescencia), moderada afección visceral y alteración neurológica grave y progresiva con oftalmoplegia, epilepsia, ataxia, espasticidad, deterioro intelectual, con fallecimiento hacia la tercera década de la vida.

El tipo III-B tiene un inicio precoz, con escasas manifestaciones neurológicas y grave afección ósea y visceral, que los lleva a insuficiencia hepática o pulmonar al final de la infancia o adolescencia (4,6,8,9).

Genética de la Enfermedad de Gaucher

Se han descubierto aproximadamente 200 mutaciones distintas del gen GBA causantes de la enfermedad, pero algunas se encuentran con más frecuencia en las poblaciones de EG estudiadas:

N370S
L444P
84GG
IVS2g>a
R463C

En población judía las mutaciones que predominan son N370S y 84GG que representan el 73% y el 11% respectivamente, mientras que en población no judía las mutaciones más frecuentes son N370S, L444P y R463C. En la población europea no judía es más frecuente L444P (38%), seguida de N370S (33%).

Beutler ha propuesto un esquema de clasificación que define tres clases de mutaciones: nulas, graves y leves. Las combinaciones de estas mutaciones predicen con bastante exactitud el tipo de enfermedad, es decir de acuerdo al genotipo encontrado, se puede establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo (10).

Los alelos nulos son mutaciones que impiden sintetizar la proteína como 84GG y IVS2g>a.

Las graves son mutaciones encontradas en sujetos con fenotipo neuropático, en donde está cambiado solo un aminoácido como L444P, D409H, R463C, G195W y P266L.

Las leves son aquellas que se han encontrado en la tipo I en homocigosidad o aquellas en que se ha podido deducir su gravedad ya que están en heterocigosidad con otra mutación que previamente se ha demostrado que es leve, como N370S.

Cuadro No. 1
Esquema de clasificación de
Beutler

	Nulo	Grave	Leve
Nulo	No viable	Tipo II / III	Tipo I
Grave	Tipo II / III	Tipo II / III	Tipo I
Leve	Tipo I	Tipo I	Tipo I

Actualmente no existe consenso en cuanto a la relación genotipo-fenotipo, excepto para los pacientes con al menos un alelo N370S, lo que aparentemente garantiza protección neurológica y la presencia de L444P/L444P que es característico de las formas neuropáticas.

En España se han identificado 40 mutaciones distintas, la más frecuente es N370S (47.02%) seguida de L444P (19.64%). El genotipo predominante es N370S/L444P, mostrando la siguiente relación genotipo /fenotipo(6):

Cuadro 2
Relación genotipo/ fenotipo en Gaucher tipo I

Genotipo	N370S/N370S	N370S/L444P	N370S/?	OTROS
Número	10	46	40	37
Sexo V/M	3/7	19/27	18/22	18/19
Edad al diagnóstico	37.8	24.9	25.2	19.5
Hepatomegalia	0	21.9%	10.7%	30.4%
Esplenomegalia	0	15.6%	3.4%	12.5%
Enfermedad ósea	0	27.3%	33.3%	24%
Disfunción hepática	50%	62.5%	74.2%	58.3%
Citopenias	0	18.2%	12.9%	12.5%
Esplenectomía	0	25.7%	22.6%	28.6%

Los datos anteriores muestran que los pacientes con el tipo I con genotipo N370S/N370S presentan la menor cantidad de manifestaciones clínicas, confiriéndole cierta protección, mientras que los pacientes con estado heterocigoto

de la mutación N370S presentaron mayor visceromegalia con la consiguiente repercusión hematológica y necesidad de esplenectomía.

En los tipo II y III, las mutaciones encontradas pueden agruparse en cuatro grupos en función a su relación con el fenotipo(6). Ver Cuadro 3.

Lo anterior muestra que el estado homocigoto de la mutación L444P le confiere el riesgo más alto para afección de Sistema Nervioso Central, mientras que la presencia de por lo menos un alelo con la mutación N370S, asegura protección neurológica.

Cuadro 3		
Relación fenotipo/genotipo en los tipos II y III.		
Grupo	Mutación	Fenotipo
I	L444P en homocigotos	Afección neurológica
II	D409H en homocigotos	Apraxia oculomotora y cardiopatía valvular
III	84GG IVS-2 RecTL RecNeil R463C 1604A D55 Y313H G377S /G195W	En diversas combinaciones se han encontrado formas neuropáticas y no neuropáticas
IV	N370S en homocigoto o heterocigoto	Su presencia asegura la indemnidad neurológica
Mutación no encontrada	¿?	Sin afección neurológica

Hatton et al, realizaron un estudio en Irlanda e Inglaterra donde incluyeron 44 pacientes con EG encontrando la siguiente correlación fenotipo-genotipo (11):

Cuadro 4
Correlación fenotipo/genotipo en Irlanda

Mutación	Tipo I adulto	Tipo I niño	Tipo II	Tipo III
N370S/N370S	4	0	0	0
N370S/L444P	1	0	0	0
N370S/R463C	4	1	0	0
N370S/RecNcil	2	0	0	0
N370S/RecA456P	0	1	0	0
N370S/?	3	1	0	0
L444P/ L444P	0	2	1	4
L444P/ R463C	2	1	0	0
L444P/c1263del+RecTL	0	0	1	0
L444P/?	1	1	7	0
R463C/ R463C	1	0	0	0
R463C/ RecNcil	0	2	0	0
R463C/IVS2+1	0	1	0	0
R463C/D409H	0	1	0	0
R463C/c1263del	0	1	0	0
C1263del/?	0	0	1	0
N462K/?	0	0	1	0
U?	0	0	1	0

En este estudio se observó que la mutación N370S en estado ya sea homocigoto o heterocigoto se presenta exclusivamente en el tipo I de la enfermedad tanto en adultos como en niños, mientras que la mutación L444P en estado homocigoto o heterocigoto se puede presentar en cualquiera de los 3 tipos, sin embargo es más frecuente en la tipo III en forma homocigótica.

Diagnóstico:

La sospecha diagnóstica se hace en base a dos aspectos:

1.-Identificación de la sintomatología: hepatomegalia, esplenomegalia, manifestaciones neurológicas y manifestaciones dermatológicas.

2.-Exámenes complementarios orientativos: Exámen hematológico, cuantificación de fosfatasa ácida, radiografía de tórax y esqueleto y examen de aspirado de médula ósea.

El diagnóstico definitivo se realiza por determinación de la actividad enzimática de B- glucocerebrosidasa en leucocitos y la identificación de ser posible, de la mutación del gen responsable de la síntesis de B- glucocerebrosidasa o de su proteína activadora (4,6). La enzima se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo, por lo que la determinación enzimática en leucocitos en sangre periférica, en fibroblastos de la dermis, en células de líquido amniótico o vellosidades coriónicas permite la detección de los pacientes con EG, de los heterocigotos portadores o el diagnóstico prenatal en los primeros 3 meses de gestación(4,6,8).

El diagnóstico histológico se realiza a través de la biopsia de órganos afectados (bazo, hígado, hueso, ganglios) en donde se observan células espumosas características, que son monocitos transformados, cuya característica macrofágica se expresa a través del acúmulo en el interior de los mismos de glucocerebrósidos como consecuencia del déficit enzimático.

Comorbilidad de la Enfermedad de Gaucher

La frecuencia de neoplasias malignas entre pacientes con EG, es superior a la de la población general. Shiraz et al en 1993 establecieron que estos pacientes tenían una incidencia de cáncer superior a la media, especialmente de estirpe hematológica como mielomas, leucemias y linfomas (4).

También se han comunicado casos de tumores sólidos entre ellos cáncer de colon, páncreas, mama, piel, laringe, pulmón, próstata y hueso, por lo que el cáncer óseo primario o metastático debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones líticas dolorosas en los pacientes con EG.

En conjunto, el riesgo relativo de sufrir neoplasia maligna entre los sujetos con EG con respecto a la población general es de 3.6 para cánceres sólidos y 14.7 para los de estirpe hematológica (4,6).

Se han descrito trastornos extrapiramidales, con síntomas parkinsonianos. La primera publicación que analiza la coexistencia de estos dos fenómenos fue la de Neudorfer en 1996, en donde describió un síndrome parkinsoniano atípico cuyo hallazgo más llamativo fue la gravedad de su curso y ser refractario al tratamiento convencional de la enfermedad, demostrándose posteriormente que se trataba de pacientes con EG (12).

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento enzimático sustitutivo (TES), constituye el manejo de elección en EG, disponible a partir de 1990. Existen dos fármacos: uno semisintético obtenido a partir de la modificación de la enzima, de origen placentario, la alglucerasa y otro totalmente sintético producido por ingeniería genética, la imiglucerasa. La primera está prácticamente retirada del mercado internacional por lo que en la actualidad son tratados con imiglucerasa. (4,6,13,14,15).

Eficacia terapéutica del TES

Aunque la eficacia del tratamiento puede variar de unos pacientes a otros, el patrón de respuesta al año de tratamiento es el siguiente (4,6,13,14,15):

Serie Roja: Incremento en la hemoglobina, con normalización de las cifras en el 30-50% de los pacientes.

Plaquetas: Normalización de las cifras en trombocitopenias leves y duplicación de las cifras en trombocitopenias graves.

Volumen visceral: Reducción del volumen hepático en un 20-30% y reducción del volumen esplénico en un 30-50%.

Objetivos:

El principal objetivo fue describir los datos epidemiológicos de la Enfermedad de Gaucher a nivel mundial.

Criterios para la valoración de los estudios de ésta revisión:

Tipos de estudios: Se incluyeron estudios retrospectivos, todos de tipo descriptivo, longitudinales, en donde se mencionara la prevalencia, incidencia, número total de pacientes, edades al diagnóstico, edad al momento del tratamiento y sexo de los pacientes con esta enfermedad.

Tipos de medidas de resultados:

Medida de resultado primaria: las medidas que se incluyeron fueron prevalencia, incidencia, número total de pacientes, edades al diagnóstico, edad al momento del tratamiento y sexo.

Medida de resultado secundaria: se incluyeron diagnóstico, tipo de enfermedad, cuadro clínico, mutaciones y tratamiento.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios:

Para la revisión de este apartado, se realizó búsqueda en PUBMED, el 30 de Octubre del 2006 a las 16 horas, sin aplicarse ninguna restricción de idioma ni año de publicación, que fueran estudios en humanos, de todas las edades, con las

palabras *Gaucher Disease* y posteriormente cruzando las palabras *Gaucher* con *epidemiology, incidence and prevalence*.

Se revisó en IMBIOMED (misma fecha) como esfingolipidosis o Enfermedad de Gaucher .

En SCIELO (misma fecha) como esfingolipidosis, Enfermedad de Gaucher y *Gaucher Disease*.

Descripción de los estudios:

En PUBMED con las palabras *Gaucher Disease* se obtuvieron 2966 artículos de 1965 al 2006, de los cuales se encontraron 177 artículos al cruzar las palabras *Gaucher and epidemiology and prevalence and incidence*. De las anteriores, solo 18 fueron útiles para el propósito de esta revisión. El resto se descartó por tratarse de reportes de casos aislados, estudios moleculares, alteraciones genéticas o enfocados solo a manifestaciones clínicas, costos de la enfermedad, esquemas de tratamiento y calidad de vida.

En IMBIOMED se buscó como esfingolipidosis o Enfermedad de Gaucher encontrando solo un artículo de México, mismo que se incluye en la revisión.

En SCIELO, con las palabras esfingolipidosis, Enfermedad de Gaucher y *Gaucher Disease*, se encontraron 3 artículos de España, los cuales no se incluyeron en la revisión por tratarse de dos reportes de caso y uno de manifestaciones esqueléticas. Se encontraron 11 artículos de Brasil, de los cuales solo uno se incluyó, mismo que ya había sido elegido al realizar la búsqueda en PUBMED, el resto trataban de reportes aislados, análisis moleculares, embarazo y Gaucher, tratamiento quirúrgico y médico, alteraciones esqueléticas y transplante de médula ósea.

Resultados:

Neal y colaboradores 2002: En este artículo se presentan 1028 pacientes de 23 países, que para el año 1999 estaban capturados en el Registro Gaucher, de los cuales 535 (53%) eran mujeres y 493(48%) hombres. 822(80%) eran igual o mayores de 18 años, 689 (67%) tenían menos de 20 años al momento del diagnóstico, la media de edad al diagnóstico fue de 17 ± 17 años, la media de edad al inicio del tratamiento fue 39 ± 19 años (16).

Los genotipos encontrados fueron los siguientes: 558 (88%) tenían por lo menos un alelo N370S, 170(27%) se desconocía, 161(26%) eran homocigotos N370S. 110 (17%) eran N370S/L444P, 94(15%) tenían N370S/8466 y 21(3%) N370S/IVS2+1. De estos, 541 pacientes (53%) eran de Estados Unidos de América, 220(21%) de Europa occidental, 119 (12%) de Israel y 148(14%) no reportado. En este estudio no se menciona el número de pacientes de acuerdo al tipo de enfermedad, y reportan el número total de pacientes de diferentes países pero no mencionan la prevalencia ni la incidencia (16).

Charrow y colaboradores, 2000: Reportaron que para el año 2000, el Registro Gaucher tenía capturados 1698 pacientes describiendo la distribución geográfica que se muestra en el cuadro N° 5. (17).

El 94% de estos pacientes se diagnosticaron como tipo I, el 1% como tipo II y el 5% como tipo III. Las mutaciones más frecuentes encontradas son N370S en donde el 84% lo presenta en uno o dos alelos y la mutación L444P, donde el 30% lo presenta de igual forma en uno o dos alelos. Este estudio, al igual que el anterior no nos muestran la incidencia y prevalencia, solamente el número total de pacientes afectados por países. Tampoco hablan de edades, ni distribución por sexo(17).

Barry y colaboradores, 2005: Aquí se muestra la más reciente información documentada del Registro Gaucher que reporta en el 2005, 2742 pacientes capturados de 46 países, reportando una distribución por edades que se menciona en el cuadro N°. 6. La distribución de acuerdo a la región geográfica, etnia, población total, edad y tipo de enfermedad se muestra en el cuadro N°7 y N°8 respectivamente. El artículo no menciona prevalencia ni incidencia (18).

Giraldo P y colaboradores, 2000: Se reportan datos de España, en donde para esa fecha existían 258 pacientes diagnosticados, con relación varón:mujer 128:130, la mayoría corresponde al tipo I (93.4%), la edad media del diagnóstico es 26 ± 19 años. El tipo I se diagnosticó en el 74% de los casos en la edad adulta, en contraste con los tipos II y III, formas neuropáticas de la enfermedad, las cuales se diagnosticaron en los primeros años de la enfermedad, con una media de $3.07S \pm D 3.38$ años.

La expresión clínica de los pacientes tipo I es principalmente visceromegalias (89%) y enfermedad ósea (63%). El 19% están asintomáticos realizándose el diagnóstico de forma casual por estudio familiar. Las citopenias se presentaron en un 62.3%. El estudio no menciona prevalencia ni incidencia así como edad al inicio del tratamiento ni tipo de mutaciones (19).

Giraldo y colaboradores, 2004: No se trata de un artículo, sino de un capítulo de un libro, sin embargo se decidió incluirlo en la revisión ya que no hay artículos que reporten datos generales sobre países latinoamericanos, excepto por uno de Brasil. El reporte de estos datos se realizó por comunicación personal entre autores, mostrando la siguiente distribución por países, por tipo de enfermedad, relación mujer:varón, edades al diagnóstico así como número de pacientes que se encontraban hasta el 2004 en tratamiento enzimático sustitutivo lo que se muestran en el cuadro N°. 9. No se mencionan prevalencias ni incidencias en general en Latinoamérica ni por países (6).

Carbajal y colaboradores, 2002: Este estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se estudiaron 14 casos en el servicio de Medicina Interna, en donde se incluyeron a 7 pacientes femeninos y 7 masculinos entre los 6 meses y 18 años de edad, todos ellos mestizos mexicanos, sin observar ascendencia judía, detectándose 11 pacientes con el tipo I de la enfermedad y 3 pacientes con el tipo III, sin encontrar pacientes con el tipo II. En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 100% presentaron hepatoesplenomegalia y anemia, en 39% se observó trombocitopenia, 71% presentaron hiperesplenismo y en el 57% se realizó esplenectomía. En 42.8% de los pacientes se encontraron alteraciones neurológicas y en cuanto a enfermedad ósea, las principales manifestaciones fueron osteonecrosis y lesiones líticas en el 29% de los pacientes. No reportan incidencia ni prevalencia ya que solo se incluye un grupo pediátrico (20).

Kaplan y colaboradores 2006: En este artículo estudiaron del 1 de Enero de 1989 al 3 de Junio del 2005, 887 pacientes de 46 países, menores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo I, datos anteriores obtenidos del Registro Gaucher. Los signos y síntomas predominantes fueron esplenomegalia (95%), hepatomegalia (87%), enfermedad ósea radiográfica (81%), trombocitopenia(50%), anemia (40%), retraso en el crecimiento (34%), dolor óseo (27%) y crisis ósea (9%). La anemia con hepatoesplenomegalia masiva se encontró principalmente en niños pequeños, mientras que en los niños mayores se presentaron mas frecuentemente las manifestaciones óseas. Solo 23% fueron identificados como judíos Ashkenazi. Este estudio se enfocó principalmente a manifestaciones clínicas, prácticamente no se mencionan datos epidemiológicos excepto el número total de pacientes pediátricos que para el 2006 estaban incluidos en el registro Gaucher, sin embargo se menciona por ser el estudio mas grande que se ha realizado en población pediátrica (21).

Ozkara y colaboradores, 2004: Reportan en Turquía, en los últimos 5 años, 300 pacientes con esfingolipidosis, con una incidencia de 4.6 por 100mil nacidos vivos, describiendo una incidencia para EG de 0.23 por 100mil nacimientos. Para el 2004 existían 29 pacientes (9.6%) con esta enfermedad. Solo reportan el número total de pacientes con EG y la incidencia existente para esa fecha, sin embargo no muestran mas datos sobre la enfermedad, como número de pacientes por tipo de enfermedad, edades, sexo, mutaciones ni manifestaciones clínicas. El estudio tiene un enfoque global de las esfingolipidosis (22).

Tanphaichitr y colaboradores, 1999: Reportaron en 32 años, 20 pacientes pediátricos con esta enfermedad en Tailandia, 8 masculinos y 12 femeninos, con una edad de inicio de las manifestaciones clínicas entre los 2 meses y los 4 años de edad correspondiendo a esplenomegalia, hepatomegalia, falla de medro, alteraciones neurológicas y Sx hemorrágico, diagnosticándose la enfermedad en base a análisis enzimático entre los 4 meses y los 15 años. En este estudio solo muestran un grupo de pacientes pediátricos, por lo que no pueden hablar de incidencia ni prevalencia, solo realizan la descripción del grupo de estudio, sin mencionar mas datos epidemiológicos (23).

Poorthuis y colaboradores, 1999: describieron 963 pacientes con enfermedades por depósito lisosomal en Holanda, con una prevalencia de 14 por 100mil habitantes. De las anteriores, las enfermedades por depósito de lípidos como la Enfermedad de Gaucher, tienen una incidencia de 6.2 por 100mil recién nacidos vivos, en donde la Enfermedad de Krabbe es la más frecuente de las lipidosis en este país. La EG tiene una prevalencia de 1.16 por 100mil nacidos vivos. En este artículo mencionan el total de pacientes con enfermedades por depósito lisosomal en donde se incluye la Enfermedad de Gaucher, en donde se reporta la incidencia y prevalencia de la enfermedad en Holanda, sin embargo no se muestran mas datos de la enfermedad, ya que el estudio se enfocó a describir de manera general todo el grupo de enfermedades por depósito lisosomal (24).

Meikle P y colaboradores, 1999: reportan en Australia una prevalencia de la EG de 1 por 57mil nacidos vivos, sin embargo las enfermedades lisosomales como grupo son frecuentes, reportando una prevalencia de 1 por 7700 nacidos vivos, mayor que la reportada en otros países. Similar al artículo anterior, se menciona la prevalencia de la enfermedad de gaucher, sin obtener mas datos de la misma por tratarse de un artículo que habla de todas las enfermedades lisosomales (25).

Goldblatt y colaboradores, 2005: reportaron 48 pacientes con EG en Australia: 40 con el tipo I y 8 con el tipo III, sin encontrar tipo II, con edad al momento del diagnóstico entre 1 y 70 años y una media de edad al diagnóstico de 24 años. En este artículo a diferencia del anterior, se muestra el número de pacientes en Australia, los tipos y las edades, sin mencionarse prevalencia ni incidencia, por lo que se complementa con el previo (26).

Pinto y colaboradores, 2004: Muestran en su estudio en Portugal una prevalencia de enfermedades por depósito lisosomal de 25 por 100mil nacidos vivos. La enfermedad mas frecuente de este grupo en Portugal es la Gangliosidosis GM2 variante B1 juvenil. La EG tiene una prevalencia de 1.8 por 100mil nacidos vivos. En este estudio, se reportan las enfermedades lisosomales como grupo, por lo que solo se menciona prevalencia de la EG en Portugal, sin describir el tipo de pacientes (27).

Caubel y colaboradores, 2003: Realizaron un estudio en Francia en el cual reportaron 17 pacientes pediátricos con EG, 14 con tipo I y 3 con tipo III, sin encontrar la tipo II, todos diagnosticados antes de los 15 años con una media de edad al diagnóstico de 6.4años y una media de 18.3 años al inicio del tratamiento. Este estudio solo incluyó un grupo de pacientes pediátricos y su descripción, por lo que no se puede hablar de incidencia y prevalencia al no incluir al resto de pacientes mayores de 18 años (28).

Rozenberg y colaboradores 2006: Estudiaron del período 2000 al 2003 pacientes brasileños no emparentados con sospecha de Enfermedad de Gaucher, recibiendo 580 muestras de sangre, de las cuales 262 se reportaron con la enfermedad. De los anteriores, solo 3 pacientes eran judíos Ashkenazi. Se reportaron 247 pacientes con el tipo I de la enfermedad, que representan el 94%, siendo el grupo mas numeroso, 3 pacientes con el tipo II (1%) y 12 pacientes con el tipo III (5%). El resto del estudio se enfoca a análisis moleculares de la mutación G3775 en los pacientes con el tipo III. No se mencionan mas datos epidemiológicos (29).

Michelin y colaboradores 2005: Es este estudio se estudiaron en Brasil, en el período de 1982 al 2003, 1081 pacientes con sospecha de Enfermedad de Gaucher, de los cuales fue corroborada la enfermedad en 412 pacientes, que representa el 38.1% de la muestra inicial. El resto presentaron otras enfermedades por depósito como Niemann Pick y otras enfermedades metabólicas. La mayoría de estos pacientes fueron diagnosticados con el tipo I de la enfermedad, sin reportar la cantidad. Las regiones de Brasil con mayor concentración de pacientes son el Sur, Sureste y Noreste. La media de edad de estos pacientes al momento del diagnóstico es de 19 años. A pesar de ser el estudio mas reciente realizado en Brasil en donde se incluyó el total de pacientes existentes en esta región, carece de información epidemiológica, solo describe algunas características de estos pacientes y comenta sobre otras enfermedades metabólicas que se encontraron (30).

Chaabouni y colaboradores 2004: Realizaron un estudio multicéntrico en Tunisia, Francia, en el período de 1983 al 2001, encontrando 27 casos en 18 años. De estos, se reportaron 20 pacientes (74%) con el tipo I, 3 (12%) con el tipo II y 3 (12%) con el tipo III. Un paciente no se clasificó de acuerdo al tipo de enfermedad. En general, se muestra una edad de inicio que varió desde el nacimiento hasta los

73 años, con un promedio de 14.5 años. En los pacientes con el tipo I se observó una edad de inicio entre los 10 meses y los 73 años con una media de 19 años. Los datos clínicos más frecuentes fueron esplenomegalia y hepatomegalia. El 47% estaba esplenectomizado y ningún paciente se encontraba en tratamiento enzimático sustitutivo. El 50% de los pacientes se realizó el diagnóstico por medición de la enzima glucocerebrosidasa, en el resto solo se realizó aspirado de médula ósea. En el tipo II, se incluyeron 3 pacientes con 1 día de vida, 45 días de vida y 3 meses de edad, en donde las manifestaciones clínicas fueron alteraciones viscerales severas y afección neurológica como crisis convulsivas, hipertonia, parálisis y retraso psicomotor y en el tipo III, con 3 pacientes, de 9 meses, 1 año y 3 años, reportando manifestaciones tanto viscerales como neurológicas, similares al tipo II pero de menor severidad. Este artículo muestra las características de los pacientes incluidos, pero no se mencionan más datos epidemiológicos (31).

MacKenzie y colaboradores 1998: Es un estudio realizado en Canadá, en donde se incluyeron 25 pacientes, de los cuales todos se reportaron como tipo I. De estos, solo 2 pacientes eran judíos Ashkenazi. De los 25 pacientes, 15 eran menores de 18 años y 10 adultos, las edades al diagnóstico variaron entre los 11 meses y 30 años, la mayoría de ellos (22 pacientes) diagnosticados en la infancia. La edad al inicio del tratamiento varió de 14 meses a 48 años. En cuanto a las manifestaciones clínicas en los niños se encontró que 11 presentaron alteraciones hematológicas, 14 esplenomegalia, 3 alteraciones esqueléticas y 1 alteración hepática, y en el grupo de adultos, 6 presentaron alteración hematológica, 2 esplenomegalia, 8 alteración esquelética, 2 alteración hepática y 3 afección pulmonar. Este es un estudio en donde se incluyeron solo pacientes que se encontraran bajo tratamiento enzimático sustitutivo, por lo que el total de pacientes reportados no refleja realmente el número total de pacientes con la enfermedad, por lo que no se puede hablar de prevalencia ni incidencia (32).

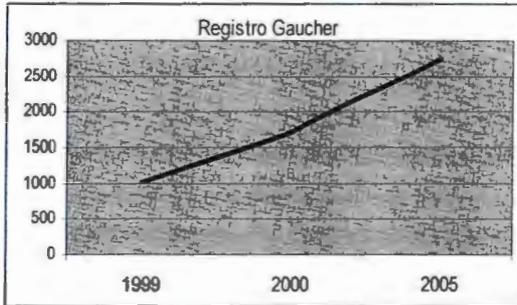
Choy y colaboradores 2006: En este artículo, reportan en China 29 pacientes con esta enfermedad, 23 de ellos no emparentados y 6 pacientes que provienen de familias sin consanguinidad. De estos, 13 (44.8%) fueron diagnosticados como tipo I, 10 (34.4%) como tipo II y 6(20.6%) como tipo III. Se observó en estos pacientes diferencias importantes con los pacientes no chinos, como un inicio a edades mas tempranas, alteraciones hematológicas mas graves y manifestaciones neurológicas importantes, así como mayor cantidad de pacientes con el tipo II que con el tipo III, diferente a lo reportado en el resto del mundo. Las mutaciones encontradas en estos pacientes también difieren a los reportado en el resto del mundo, encontrando algunas sumamente raras como F213I, L38SP, P122L y V375L. Este estudio se enfoca principalmente a mostrar las diferencias de los pacientes chinos con el resto de los pacientes a nivel mundial, sobre todo por las mutaciones raras encontradas, por lo que prácticamente no hay un enfoque epidemiológico (33).

DISCUSION:

La Enfermedad de Gaucher tiene una distribución mundial, conocida de manera parcial por la poca información que se tiene disponible en cuanto a aspectos epidemiológicos. Existe en Estados Unidos de América, el Registro Gaucher que es la base de datos más grande del mundo en la actualidad, en donde están capturados varios países de todos los continentes, sin embargo, excepto por un artículo publicado por Carbajal y cols. donde reportaron la casuística de esta enfermedad en el servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría, no existen registros epidemiológicos publicados de esta enfermedad en nuestro país, siendo de utilidad conocer estos datos para el desarrollo de procedimientos racionales para la monitorización y tratamiento de esta enfermedad lisosomal en México. Lo anterior se refleja en los estudios que se incluyeron en esta revisión, ya que reportan pocos datos epidemiológicos, la mayoría no mencionan incidencia ni prevalencia, ya que en la mayor parte del mundo, estas son desconocidas, por lo que solo reportan las características del grupo de pacientes que cada uno de ellos estudió.

El número de sujetos estudiados, del total de artículos es 2742 que pertenecen al Registro Gaucher y 1149 reportados en el resto de los estudios, la mayoría de los cuales probablemente estén incluidos dentro del Registro Gaucher, ya que éste incluye 46 países.

De los artículos incluidos, los 3 que pertenecen al Registro Gaucher son los únicos que ofrecen datos sobre la población Gaucher a nivel mundial, aunque en estos artículos tampoco se mencionan prevalencias ni incidencias. En éstos podemos observar que ha habido un incremento importante en el número de pacientes: 1028 en 1999, 1698 en el 2000 y 2742 en el 2005, es decir 1714 pacientes más (18).



En el último reporte del Registro Gaucher se muestra que el país con mayor número de pacientes es Estados Unidos de América, posiblemente en relación a que el registro Gaucher precisamente se encuentra en este lugar, seguido de Europa, resto de América, Medio Oriente y finalmente Asia y África, en donde seguramente existe un subregistro importante de la enfermedad(18). Israel ocupa el segundo lugar en cuanto a número de pacientes, relacionado a la gran cantidad de judíos ashkenazi que lo habitan (17). En países como Holanda, Australia y Portugal, la prevalencia es muy similar entre 1 y 1.8 por 100mil habitantes (24,26,27). Llama la atención el reporte de Meickle, en donde muestra una prevalencia en general de enfermedades por depósito lisosomal de 1 en 7700 RNV, elevada comparada con otros países (25).

En Latinoamérica, según el reporte de Giraldo, México es el tercer país con mayor número de pacientes con esta enfermedad, solo superado por Brasil y Argentina, datos que contrastan con países como Ecuador y Uruguay, quienes presentan el menor número de casos (6)

La etnia más afectada son judíos ashkenazi en donde la prevalencia puede llegar a 1/800, en segundo lugar se encuentran caucásicos no judíos y en tercer lugar los hispanos(18).

Como sucede en el resto del mundo, el tipo I es el predominante en la mayoría de los estudios incluidos, seguido del tipo III y finalmente el tipo II, lo cual podría estar en relación a la evolución rápidamente progresiva que estos pacientes tienen y al fallecimiento temprano, en ocasiones sin llegar a un diagnóstico, dato que pudiera contribuir a un subregistro de esta enfermedad. Llama la atención que el estudio reportado en China muestra mayor número de pacientes en el tipo II que en el tipo III, dato que contrasta con el resto de los reportes, además de las mutaciones encontradas en esta región que son distintas al resto del mundo.

La edad de los pacientes, en general varía desde los primeros meses de vida hasta mayores de 70 años, sin embargo el promedio se observa en gente joven menor de 40 años, observado tanto en el Registro Gaucher como en datos proporcionados por Giraldo respecto a Latinoamérica, en donde se reportan en diferentes países latinoamericanos, edades al diagnóstico entre los 15 y los 35 años, La proporción mujer:varón en los estudios en donde se reporta es muy similar, con un ligero incremento en el sexo femenino(16).

En estos estudios se observó que los pacientes con el tipo III y II, se diagnostican a menor edad en comparación con el tipo I, lo que puede estar en relación a las manifestaciones neurológicas que estos pacientes presentan, obligándolos a acudir de manera mas temprana al médico, aunado a que muchos de los pacientes con el tipo III inician con manifestaciones a edades mas tempranas, mientras que los tipo I, algunos de ellos incluso pueden mantenerse asintomáticos hasta la etapa adulta (4,6).

Conclusión

Existen pocos datos mundiales epidemiológicos sobre esta enfermedad, ya que la mayor parte de los estudios se enfocan a análisis de mutaciones, manifestaciones clínicas específicas y respuesta al tratamiento, que son preocupaciones importantes de los investigadores que se han dedicado a estudiar esta enfermedad, sin embargo para poder documentar la problemática actual de esta enfermedad en el mundo, es necesario realizar estudios epidemiológicos profundos, ya que este tema se toca de manera superficial en la mayoría de los artículos. En México existe la Asociación Gaucher de México, organismo civil encargado de apoyar a los familiares y pacientes con esta enfermedad, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, por lo que sería interesante con apoyo de esta asociación conocer realmente cuántos pacientes existen en la República Mexicana y las características de cada uno de ellos.

Características principales de los estudios incluidos

AUTOR	Barry
AÑO	2005
No. PACIENTES	2742
PAIS	46 países
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Edad al Dx.: 15-44 a., frecuencia: 1º: EUA, 2º. Europa, 3º.: Resto de América, Etnia: 1º. Judios Ashkenazi, 2º.: caucásicos, 3º.: Hispanos. Tipo 1: 91.5 %, Tipo II: 1 %, Tipo III: 5 %. Tx: 81.7%
AUTOR	Caubel
AÑO	2003
No. PACIENTES	17
PAIS	Francia
GRUPO ETARIO	Niños
DATOS	Tipo I: 14p, Tipo III: 3p. Edad al Dx: < 15 a., M:6.4 a. Inicio del Tx: 18m a 3º.
AUTOR	Carbajal
AÑO	2002
No. PACIENTES	14
PAIS	México
GRUPO ETARIO	Niños
DATOS	7 fem. 7 masc., Edad al Dx: 6m a 18 a. Tipo I: 11p, Tipo III 3 p. Masnifestacione clínicas: Hepatoesplenomegalia 100 %, anemia 39%, trombocitopenia 39 %, alt. Neurológicas: 42 %, alt. óseas 29%.

AUTOR	Chaabouni
AÑO	2004
No. PACIENTES	27
PAIS	Francia
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Tipo I: 20p., Tipo II: 3p., Tipo III: 3 p., un paciente no determinado. Edad al Dx: 14.5 a. Manifestaciones clínicas: Hepatomegalia, esplenomegalia, esplenectomía 47%
AUTOR	Charrow
AÑO	2000
No. PACIENTES	1628
PAIS	36 países
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Frecuencia: 1º.: EUA, 2º. Israel, 3o. Alemania. Tipo I: 94%, Tipo II: 1 %, Tipo III: 5 %, mutaciones: N370S, L444P.
AUTOR	Choy
AÑO	2006
No. PACIENTES	29
PAIS	China
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	23p. no emparentados, 6 familias no cosanguíneas, Tipo I: 13p, Tipo II: 10p., Tipo III: 3 p., Mutaciones: F213I, L385P, P122L,V375L
AUTOR	Giraldo
AÑO	2004
No. PACIENTES	1665
PAIS	Latinoamérica (10 países)

GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Frec.; 1°. Brasil, 2°. Argentina, 3°. México, Edad al Dx: 20 a.
AUTOR	Goldblatt
AÑO	2005
No. PACIENTES	Australia
PAIS	48
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Tipo I: 40p, Tipo III 8p, edad al Dx: 1-70 a. M:24 a
AUTOR	Kaplan
AÑO	2006
No. PACIENTES	887
PAIS	46 países
GRUPO ETARIO	Niños
DATOS	Etnia: 23% judíos Ashkenazi. Manifestaciones clínicas: Esplenomegalia: 95%, Hepatomegalia : 87%, Alt. ósea 81 %, Trombocitopenia 50 %, anemia 40 %, alt. en crecimiento 34%.
AUTOR	MacKenzie
AÑO	1998
No. PACIENTES	25
PAIS	Canadá
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Tipo I: 25 p., 2 judíos Ashkenazi, 15 p < 18 a. y 10 adultos, edad al Dx: 11m-30 a. edad al inicio del Tx. 14m.-48 a. Manifestaciones clínicas: Hepatomegalia, esplenomegalia, alt. ósea, alt. hepática, alt., pulmonar, alt. hematológica
AUTOR	Michelin

AÑO	2005
No. PACIENTES	1081 sospechosos/412 casos
PAIS	Brasil
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	La mayoría Tipo I, edad al Dx: M: 19ª, mayor concentración de pac. sur, sureste y noreste de Brasil.
AUTOR	Neal
AÑO	2002
No. PACIENTES	1028
PAIS	23 países
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	535 mujeres, 493 hombres, = ó > 18 a.: 822, < 20ª: 689, edad al Dx: 17 a. Edad la inicio de Tx: 39 a. Frec: 1º. EUA, 2º.: Europa occidental, 3º.: Israel, mutaciones: N370S, L444P, 8476, IVS2+1.
AUTOR	Ozkara
AÑO	2004
No. PACIENTES	300p con esfingolipidosis / 29p con enf. de Gaucher
PAIS	Turquía
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Enf. de Gaucher, incidencia: 0.23 /100,000 RNV
AUTOR	Pinto
AÑO	2004
No. PACIENTES	No reportados
PAIS	Portugal
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Enf. por depósito lisosomal, prevalencia: 25/100,000 RNV, Enf. de Gaucher, prevalencia: 1.8/100,000RNV
AUTOR	Poorthuis

AÑO	1999
No. PACIENTES	963p con Enf. por depósito lisosomal
PAIS	Holanda
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Enf. por depósito lisosomal, prevalencia: 14/100,000 hab. Enf. de Gaucher, incidencia: 6.2 //100,000 RNV, prevalencia: 1.16/100,000 RNV
AUTOR	Rozenberg
AÑO	2006
No. PACIENTES	580 sospechosos / 262 casos
PAIS	Brasil
GRUPO ETARIO	Niños y adultos
DATOS	Tipo I: 247p., Tipo II: 3p. Tipo III: 12p. 3 p. Judíos Ashkenazi
AUTOR	Tanphaichite
AÑO	1999
No. PACIENTES	20
PAIS	Tailandia
GRUPO ETARIO	Niños
DATOS	8 masc., 12 fem., edad al Dx: 2 m- 4 a. Manifestaciones clínicas: hepatomegalia, esplenomegalia, alt. neurológica y alt. del crecimiento

Bibliografía complementaria

- 1.-Gregory A. Gaucher disease: lesson from a decade of therapy. *Journal of Pediatrics*.2004;144(5).
- 2.-Tayebi N, Stubblefield B, Parck J, et al.Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher Disease. *Am J Hum Genet*.2003;72(3):519-534.
- 3.-Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *Journal of Pediatrics*.2004;144(5).
- 4.-Giraldo MP, Giralt M, Perez-Clavo,et al. Enfermedad de Gaucher. Epidemiología, clínica, diagnóstico y terapéutica. Editorial Iburguen SC, España 2004;25-27.
- 5.-Fost M, Aets JM, Hollak CE.Gaucher disease :from fundamental research to effective therapeutic interventions. *The Journal of Medicine*.2003 ;61:3-8.
- 6.-Giraldo P, Giralt P, Pocovi M.Enfermedad de Gaucher.Editorial Iburguen SC.2da Edición.España 2004;57-95.
- 7.-Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ .Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *British Journal of Radiology*. 2002;75:105-110.
- 8.-Altarescu G, Hill S, Wiggs E.The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *Journal of Pediatrics*.2001;138(4):90-95.
- 9.-Campbell P, Harris C, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher Disease. *Neurology*.2004;63(2):45-49.
- 10.- Beutler ER, Grabowski GA. Gaucher disease. *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition. Mac Graw-Hill.New York, 2001, pp3635-3668.

11.-Hatton CE, Cooper A, Whitehouse C. Mutation analysis in 46 British and Irish patients with Gaucher disease. Arch Dis Child.1997;77:17-22.

12.-Aharon J, Badamy S, Rosenbaum H. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: phenotype-genotype correlation.Neurology.2005;65(9):87-89.

13.-Brady R, Schiffmann R.Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders. The Lancet Neurology.2004;3(12):108-110.

14.-Weinreb N, Charrow J, Andersson H. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from The Gaucher Registry. The American Journal of Medicine.2002;113(2):221-224.

15.-Charrow J, Andersson H, Kaplan P. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. Journal of Pediatrics. 2004;144(1).

Bibliografía incluida en la revisión

6.-Giraldo P, Giralt P, Pocovi M.Enfermedad de Gaucher.Editorial Ibagüen SC.2da Edición.España 2004;57-95.

16.- Neal J Charrow J Andersson H Kaplan P. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry The American Journal of Medicine. 2002; 113 (2).

17.-Charrow J, Andersson H, Kaplan P. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher Disease. Arch Intern Med.2000;160:2835-2843.

18.-Barry E, Neal J, Ari Z, Kacena K, Charrow J. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. Blood. 2005;105: 4569-4572.

- 19.-Giraldo P, Pocoví M, Perez Calvo JI. Report of spanish Gaucher Registry. Clinical and genetics characteristics. *Haematologica*.2000;85:792-799.
- 20.-Carbajal L, Reynes M, Rodriguez R, et al. Enfermedad de Gaucher. Estudio de 14 niños. *Acta Pediatr Méx*.2002;23(2):73-80.
- 21.- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:603-8.
- 22.-Ozkara H, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev*. 2004;26:363-366.
- 23.Tanphaichitr V, Suvatte V, Mahasandanad G. Gaucher disease: thirty-two years experience at Siriraj Hospital. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*.1999;20 Suppl2:143-147.
- 24.-Poorthis B, Wevers R, Kleijer W. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151-156.
- 25.-Meikle P, Hopwood J, Clague A. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*.1999;281:249-254.
- 26.-Goldblatt J, Szer J, Fletcher J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease in Australia. *Intern Med J*.2005;35:156-161.
- 27.-Pinto R, Caseiro C, Lemus M. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*.2004;12:87-92.
- 28.-Caubel I, Billette V, Belmatoug N. Gaucher disease in children: first clinical signs, natural course and benefits of enzyme replacement therapy. *Arch Pediatr*.2003;10:681-688.

- 29.-Rozenberg R, Araujo F, Fox D, et al. High frequency of mutation G3775 in Brazilian Type 3 Gaucher disease patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:1171-9.
- 30.-Michelin K, Wajner A, de Souza F, et al. Application of a comprehensive protocol for the identification of Gaucher disease in Brazil. *Am J Med Genet A.* 2005;136:58-62.
- 31.-Chaabouni M, Aoulou H, Tebib N, et al. Gaucher disease in Tunisia. *Rev Med Interne.*2004;25:104-10.
- 32.-MacKenzie J, Amato D, Clarke J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: the early Canadian experience. *CMAJ.* 1998; 159: 1273-8.
- 33.-Choy F, Zhang W, Shi H, et al. Gaucher disease among Chinese patients: reviewan genotype/ phenotype correlation form 29 patients and identification of novel and rare alleles. *Blood Cells Mol Dis.*2006;



Cuadros:

Cuadro N° 5
Distribución geográfica. Registro Gaucher 2000

País	Número	Porcentaje
Estados Unidos	758	45
Israel	286	17
Alemania	78	5
Francia	74	4
Italia	70	4
Canadá	57	3
Inglaterra	44	3
Holanda	42	2
Argentina	34	2
Suecia	33	2
España	30	2
Polonia	27	2
Otros países.*	123	7
País no reportado	42	2

*Australia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Brazil, Rep.Checa, Dinamarca, Ecuador, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Japón, Jordania, Corea, Líbano, Nueva Zelanda, Noruega, Filipinas, Portugal, China, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, Suiza, Turquía.

Cuadro N° 6
Distribución por edades. Registro Gaucher 2005

Edad años	Numero de pacientes (%)	Porcentaje por 100 000 habitantes (%)
0-14	703 (25.6)	31 000 (31)
15-44	1288 (47)	43 000 (43)
45-54	334 (12.2)	11 000 (11)
55-64	207 (7.5)	8 000 (8)
65+	210 (7.7)	7 000 (7)

Cuadro N° 7
Distribución por región y etnia
Registro Gaucher 2005

Variable	Número de pacientes (%)
Región geográfica	
Estados unidos	1327 (48.4)
Resto de América	441 (16.1)
Europa	725 (26.4)
Medio oriente	158 (5.8)
Asia, Pacífico y Sudáfrica	91 (3.3)
Etnia	
Caucásicos no judíos	623 (22.7)
Africanos, Americanos, Caribeños	84 (3.1)
Hispanos	171 (6.2)
Judíos ashkenazi	636 (23.2)
Judíos, sephardi	6 (0.2)
Indios americanos	24 (0.9)
Asiáticos	25 (0.9)
Árabes	39 (1.4)
Multietnias no judías	29 (1.1)
Sin reporte	1092 (39.8)

Cuadro N° 8
Distribución por tipo de enfermedad,
tratamiento y edad. Registro Gaucher
2005

Variable	Número de pacientes (%)
Pacientes registrados	2742 (100)
Tipo de enfermedad	
Tipo I	2510 (91.5)
Tipo II	27 (1.0)
Tipo III	144 (5.3)
No reportado	61 (2.2)
Tratamiento	
Nunca	495 (18.1)
Si	2241 (81.7)
Desconocido	6 (0.2)
Edad/años	
0-10	426 (15.5)
11-20	503 (18.3)
21-30	404 (14.7)
31-40	435 (15.9)
41-50	416 (15.2)
51-60	263 (9.6)
61-70	154 (5.6)
71+	141 (5.1)

Cuadro N° 9
Distribución geográfica en Latinoamérica

País	No. Casos	No. Tipo I	Rel. V/M	Edad al dx.	Pac. en tx.
Argentina	176	174	0.79	22.2	152
Bolivia	5	5	0.51	27.3	1
Brasil	365	n/e	0.50	16	263
Chile	10	10	0.20	15.8	4
Colombia	22	21	1.08	n/e	n/e
Ecuador	2	2	n/e	n/e	n/e
México	38	34	0.8	7	27
Paraguay	24	23	1.4	16.4	3
Uruguay	3	3	2	35	1
Venezuela	20	19	n/e	22	4

INP
CONTROL DE INFORMACION
DOCUMENTACION